

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. G. Wolf-Heidegger

**DER EINFLUSS
DER VERABREICHUNG VON
METHYLTHIOURACIL UND THYROXIN
AUF DIE PHOSPHATASEN
VERSCHIEDENER ORGANE
THYREOIDEKTOMIERTER RATTEN**

INAUGURALDISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT BASEL**

VORGELEGT VON

RITA MEIER-BURKHARDT

AUS BASEL

BASEL 1955

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. G. Wolf-Heidegger

Tag der Promotion:
24. November 1955



Separatabdruck aus Acta Anatomica, Vol. XVI, Fasc. 3 (1952)

Acta Anatomica

International Archives of Anatomy, Histology, Embryology and Cytology
Archives Internationales d'Anatomie, d'Histologie, d'Embryologie et de Cytologie
Internationales Archiv für Anatomie, Histologie, Embryologie und Zellforschung

Basel (Schweiz)

S. KARGER

New York

Separatum Vol. XVI, Fasc. 3 (1952)

Printed in Switzerland

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. E. Ludwig

DER EINFLUSS DER VERABREICHUNG VON METHYLTHIOURACIL UND THYROXIN AUF DIE PHOSPHATASEN VERSCHIEDENER ORGANE THYREOIDEKTOMIERTER RATTEN

Von RITA E. MEIER-BURKHARDT

Einleitung und Literatur.

A. L. Meier [1952] hat im hiesigen Institut Untersuchungen über den Einfluß von Methylthiouracil und Thyroxin auf die Glycerophosphatasen verschiedener Organe von Ratten vorgenommen. Im Anschluß daran lag es nahe, analoge Experimente an thyreoid-ektomierten Ratten auszuführen¹⁾. Hierbei richtete sich das Interesse unter anderem auf die Frage, ob das Thiouracil möglicherweise neben der Hemmung der Thyroxinsynthese mit einem zusätzlich extrathyreoidalen Mechanismus zur Wirkung kommt.

¹⁾ Die Arbeit wurde durch Herrn Dr. *A. L. Meier* angeregt.

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Organphosphatasen ist schon verschiedentlich untersucht worden. Dabei bieten die Reaktionen von Leber, Niere und Darm als bedeutende Organe des Stoffwechselgeschehens reges Interesse. *Kochakian und Bartlett* [1948] stellten bei Ratten nach *Thyroxin*applikation eine geringe Abnahme der alkalischen Leberphosphatase fest, während die Nierenphosphatasen unverändert blieben. Die alkalische Phosphataseaktivität im Dünndarm erfuhr bei den Versuchen von *Ponz* [1945] eine Zunahme.

Der Einfluß der *Hypophyse* auf die Organphosphatasen scheint gering zu sein: Verabreichung von Wachstumshormon ergab keine bedeutende Konzentrationsänderung der sauren und alkalischen Phosphatasen in Leber und Nieren von kastrierten Mäusen (*Kochakian und Stettner* [1948]) und von ausgereiften männlichen Ratten (*Mathies, Gaebler und Palm* [1949]). Bei den eben erwähnten Versuchen von *Kochakian und Stettner* nahmen Leber und Niere an Größe zu – alkalische und saure Phosphataseaktivität vermehrten sich proportional zum Protein dieser Organe. Bei unreifen weiblichen Ratten wurde indessen nach Hypophysenentfernung eine beträchtliche Konzentrationsabnahme der alkalischen Phosphatase in der Niere und eine Zunahme in der Leber beobachtet (*Mathies, Gaebler und Palm* [1949]). Die erwähnten Autoren bringen diesen Befund in Beziehung zu einem beschleunigten Kohlehydratstoffwechsel, erwiesen durch die Untersuchungen von *Bennett* [1936], *Russell* [1936], *Fisher, Russell und Cori* [1936]. Das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens stellte bei diesen hypophysenlosen Tieren die Werte der alkalischen Leberphosphatase zum Teil, jene der alkalischen Nierenphosphatase vollständig wieder her. Behandelten *Mathies* und Mitarbeiter intakte Ratten mit Wachstumshormon, so änderten sich die Fermentkonzentrationen nicht.

Thiouracil – welches nach der vorherrschend geltenden Ansicht eine verminderte Thyroxinsynthese bedingt – verursacht nach *Kroon* [1949] bei Meer-schweinchen und Ratten eine Zunahme der alkalischen Phosphatase in Leber und Milz, anderseits eine Abnahme der alkalischen Phosphatase in der Niere und der sauren Phosphatase in der Leber.

Im Zusammenhang mit den Experimenten dieser Arbeit wird im folgenden kurz auf die Wirkungsweise des Thiouracils eingegangen.

Nach der „klassischen“ Auffassung, begründet durch die Untersuchungen von *Kennedy und Purves* [1941], *Mac Kenzie* [1941, 1943], *Astwood* und Mitarbeiter [1943] und *Harington* [1946], hemmen die Thiourea die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse. Hierbei hypertrophiert die Schilddrüse kompensatorisch als Folge des Ausfalles der hemmenden Thyroxinwirkung auf den Hypophysenvorderlappen; als Symptome des Hypothyreoidismus treten verminderter Grundumsatz und Entwicklungshemmungen auf. Spätere Untersuchungen, u. a. mit Hilfe von radioaktivem Jod, unterstützen die obige Ansicht (*Franklin und Chaikoff* [1943]; *Rawson, Tannheimer und Peacock* [1944]; *Larson, Keating, Peacock und Rawson* [1945]; *Courrier* [1945]; *Reinecke, Mixner und Turner* [1945]).

Astwood, Sullivan, Bissel und Tyslowitz [1943] verfütterten Ratten neben Sulfoguanidin (bzw. Thioharnstoff) einerseits Jodkalium, anderseits Thyroxin. Die durch die Sulfoguanidine (bzw. Thioharnstoff) hervorgerufene Kropfbildung wurde durch Thyroxin gehemmt, durch Jodkalium aber nicht beeinflußt. Die Verfasser nehmen deshalb an, daß die Schilddrüse in Gegenwart der spezifischen S-haltigen Produkte das angebotene anorganische Jod nicht in Thyroxin umzuwandeln ver-

mag. *Astwood* und Mitarbeiter beobachteten zudem, daß die Grundumsatzerhöhung bei den Ratten gleich ausfiel, ob Thyroxin allein verfüttert oder ob es mit Sulfoguanidin kombiniert gegeben wurde. Auch blieb bei kombinierter Behandlung mit Sulfoguanidin und Thyroxin die Kropfbildung aus. Letzteres betrachtet *Astwood* als Beweis für die Unabhängigkeit der Thyroxinwirkung von der Anwesenheit dieser S-haltigen Substanzen.

In den letzten Jahren haben verschiedene Untersucher einen – zusätzlichen – extrathyreoidalen Wirkungsmechanismus der Thiourea geltend gemacht.

Abelin [1947] untersuchte den Grundumsatz von weißen Ratten nach Thyroxinverfütterung und fand dabei die zu erwartende Grundumsatzsteigerung. Verabreichung von Methylthiouracil schwächte nun diese Thyroxinwirkung, auch wenn die Schilddrüse der Versuchstiere operativ entfernt wurde. *Abelin* nimmt deshalb neben der bekannten Wirkung auf die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse einen zusätzlichen extrathyreoidalen Einfluß des Thiouracils auf den Effekt des Schilddrüsenhormones an. Das Thiouracil würde dabei die Leber und andere Körperzellen in ihrer Entgiftungsfunktion des Thyroxins unterstützen und fördern. Ähnliche Wirkungen findet er bei verschiedenen S-haltigen Aminosäuren. Sie vermindern übereinstimmend mit Thiouracil typische Thyroxinwirkungen wie Glykogenschwund aus der Rattenleber und Abnahme des Nebennierencholesterins. Aus diesen Befunden schließt er auf einen Antagonismus zwischen Schwefel und Jod. Dieser Gegensatz kommt überall dort zur Geltung, wo diese beiden Elemente aufeinander treffen.

Noch andere Untersuchungen über Thiouracil weisen auf eine extrathyreoidale Wirkung hin. Der Sauerstoffverbrauch in Leber und Nieren schilddrüsenloser Ratten sinkt bei Thiouracilbehandlung und zwar schon bald nach Beginn (*Borell* und *Holmgren* [1948]). Die Thioharnstoffe und Thiouracile setzen den Zellstoffwechsel der Organe herab und mindern auf diese Weise den Thyroxineffekt (*Martin* [1944]). Einen weiteren Beweis für einen zusätzlichen extrathyreoidalen Angriffspunkt erbringen die experimentellen Untersuchungen von *May*, *Moseley* und *Forbes* [1946]. Das Lebergewicht von Ratten wird durch mäßige Thiouraciladministration erhöht und sinkt nicht, wenn den Versuchstieren Schilddrüsensubstanz verfüttert wird. Dies beweist, daß dieser Thiouracileffekt nicht auf die allgemein bekannte hemmende Wirkung auf die Thyroxinsynthese zurückgeführt werden kann. Mit Hilfe des Hunt-Testes (entgiftender Einfluß von Thyroxin gegenüber Acetonitril) konnten *Dietrich* und *Beutner* [1944] zeigen, daß die Thiourea neben der Hemmung der Thyroxinsynthese einen Einfluß auf das Schilddrüsenhormon per se entfalten, wenn dieses per os verabreicht wurde. Demgegenüber lehnt *Malkiel* [1946], welcher ebenfalls die Hunt-Technik benützte – allerdings unter Injektion von Thyroxin – einen antagonistischen Effekt der Thiourea gegenüber frei zirkulierendem Schilddrüsenhormon ab. Vorsichtig drücken sich *Tipton* und *Nixon* [1946] aus, welche die Wirkung von Thiouracil auf die Succinoxidase und Cytochromoxydase in der Rattenleber untersuchten; sie stellten unter Thiouracil eine geringe Hemmung der Oxydationsenzyme in der Leber thyreoidektomierter Ratten fest und kommen zum Schluß, daß der Wirkungsmechanismus von Thiouracil hauptsächlich in der Hemmung der Thyroxinsynthese besteht.

Einen Anhaltspunkt für eine extrathyreoidale Wirkungsweise der Thiourea erbringt ferner *Peczenik* [1946]. Er fand an Mäusen, daß Thyroxin dem temperatur-

herabsetzenden Einfluß von Procain entgegenwirkt. Thiouracil wiederum beeinträchtigt den Effekt von Thyroxin.

Es mag noch der interessante Befund von *Griesbach, Kennedy und Purves* [1944] Erwähnung finden. Nach diesen Untersuchern erfolgt die Entgiftung des Thioharnstoffes durch Jodkalium außerhalb der Schilddrüse, denn sie ist bei Normaltieren ebenso ausgeprägt wie bei schilddrüsenlosen Tieren.

Im Interesse eines vollständigeren Überblickes sei noch das Stoffwechselgeschehen im Rahmen der Schilddrüsenfunktion besprochen.

Der *Proteinstoffwechsel* wird bei den verschiedenen Autoren etwas widersprechend dargestellt. Mehrheitlich wird bei Hypothyreoidismus (Schilddrüsenexstirpation, Hypophysektomie, Verabreichung von antithyreoid wirkenden Substanzen wie Thiouracil) eine Erhöhung der Harnstoffausscheidung, der Harnstoffkonzentration im Serum und der Plasmaeiweißkörper (Globuline) festgestellt (*Moore, Levin und Smelser* [1945]; *Leatham und Seeley* [1947]; *Persike* [1948]). Der Proteinstoffwechsel wäre demnach erhöht. Die Organe erleiden dabei einen Gewichtsverlust (*Persike* [1948]). Allerdings ist Thyreoidektomie in ihrer Wirkung auf das Organeiweiß nicht gleichbedeutend mit Verabreichung von Thiouracil. Nach Schilddrüsenentfernung erfahren die Organe, darunter besonders die Leber, eine Gewichtsabnahme (*Leblond und Hoff* [1944]); nach Thiouracilverfütterung erfolgt aber eine relative Gewichtszunahme der Leber. *Leatham und Seeley* [1947] sowie *Leblond und Hoff* [1944] beschreiben hierbei eine Proteinvermehrung in der Leber, *May, Moseley und Forbes* [1946] eine Glykogenvermehrung. Diese Zunahme des Lebergewichtes nach Thiouracilapplikation wird durch Schilddrüsenverfütterung nicht geändert (*May, Moseley und Forbes* [1946]).

Injektion von Thyroxin ist von einer leichten Zunahme des Harnstickstoffes gefolgt (*Kochakian und Bartlett* [1948]). Wachstumshormon bewirkt eine charakteristische Stickstoffspeicherung in Form von Protein (*Young*, [1945]).

Der *Kohlehydrat-* und *Fettstoffwechsel* wird nach Schilddrüsenentfernung vermindert, gemessen an der niedrigen Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe (*Persike* [1948]).

Thyroxin ruft eine beschleunigte Glycogenolyse hervor, was auf ein erhöhtes Energiebedürfnis zurückzuführen ist. Nach Injektion von Thyroxin oder Applikation von thyreotropem Hormon tritt ein progressiver Schwund des Leberglycogens auf (*Crabtree und Trikojus* [1946]; *Kochakian und Bartlett* [1948]; *Sarzana und Cascio* [1949]). Dieser Schwund an Leberglycogen ist mit einer leichten Blutzuckererhöhung verbunden.

Werden schilddrüsenlose Ratten mit Thiouracil behandelt, so wird die Sauerstoffatmung in Leber und Niere schwächer (*Borell und Holmgren* [1948]). Bei beschleunigter Oxydation findet man in der Niere eine Verminderung der Glucose-Rückresorption (*Moog* [1946]); die letztere wird im übrigen in Beziehung zur alkalischen Phosphatase gebracht.

Thiourea erhöhen Lebergewicht und Leberglycogengehalt von normalen Ratten (*May und Mitarbeiter* [1946]). Bei schilddrüsenlosen Ratten läßt Methylthiouracil den tiefen Leberglycogengehalt oft wieder gegen die Norm ansteigen (*Abelin* [1947]).

Hypophysenentfernung führt bei hungernden jungen Ratten zu einem Glycogenverlust in der Leber (*Russel* [1936]).

Material und Technik.

Es gelangten männliche Albinoratten von 100 g Gewicht wie folgt zur simultanen, vergleichswisen Untersuchung:

Gruppe 1: 3 normale, unbehandelte Kontrollratten

Gruppe 2: 3 unbehandelte, schilddrüsenlose Ratten

Gruppe 3: 3 4-Methyl-2-Thiouracil-behandelte (20 mg p. die, per os), thyreoidektomierte Ratten

Gruppe 4: 3 Thyroxin-behandelte (30 γ p. die, sc.), thyreoidektomierte Ratten

Gruppe 5: 3 kombiniert mit 4-Methyl-2-Thiouracil und Thyroxin behandelte, thyreoidektomierte Ratten

In einer ersten Versuchsserie wurden 8 thyreoidektomierte Tiere (je 2 Tiere der Gruppen 2–5) drei Tage post operationem einer zweitägigen medikamentösen Behandlung unterzogen. Bei einer zweiten Serie von 4 thyreoidektomierten Ratten (je ein Tier der Gruppen 2–5) wurde der Medikationsbeginn mit dem Operationstag angesetzt; die Behandlung dauerte 4 Tage. Die Ratten dieser zweiten Serie erhielten außerdem Nebenschilddrüsenhormon.

Herrn Prof. Dr. W. Schuler (Biol. Abt. der CIBA Basel), sowie der CIBA AG. möchte ich an dieser Stelle für die großzügige Überlassung des Tiermaterials meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Nach Abschluß der Behandlung wurden die Ratten mittels Nackenschlag getötet und die entnommenen Organe, nämlich Leber, Niere und Darm (Duodenum) sofort histologisch verarbeitet. Die histologische Technik zur Darstellung der sauren und alkalischen Glycerophosphatasen ist dieselbe wie die in der Parallelarbeit von Meier [1952] angewandte.

Resultate.

Die Ergebnisse der beiden Serien werden nicht getrennt wiedergegeben, denn sie decken sich. Im vorliegenden Experiment zeigt sich die Zugabe von Nebenschilddrüsenhormon ohne Einfluß auf die Phosphatasenaktivität der untersuchten Organe von schilddrüsenlosen Ratten.

Alkalische Leberphosphatase.

Durch die Thyreoidektomie wird die Konzentration der alkalischen Phosphatase in der Leber ohne Bevorzugung irgendwelcher Zellen gehoben.

An den schilddrüsenlosen Ratten zeigt sich der Einfluß des Methylthiouracils in einer geringen, allgemeinen Abnahme des Enzymes. Thyroxin wiederum bewirkt eine kleine Aktivitätszunahme. In Analogie zu den Versuchen an intakten Ratten läßt sich auch hier erkennen, daß die Kupfferschen Sternzellen unter dem Einfluß der Thyroxinmedikation relativ größere Mengen von alkalischer Phosphatase aufweisen. Durch die kombinierte Behandlung von Thyroxin

und Methylthiouracil tritt kein signifikanter Aktivitätsunterschied gegenüber der alleinigen mit Thyroxin zutage.

Saure Leberphosphatase.

Unsere Präparate zeigen als Folge der Schilddrüsenexstirpation eine geringe Phosphatasenverminderung. Thyroxin führt demgegenüber zu einer Aktivitätszunahme, so daß das Bild wiederum demjenigen der Kontrollorgane gleicht. Die Administration von Methylthiouracil bleibt ohne erkennbaren Einfluß.

Alkalische Nierenphosphatase.

Im Vergleich zu den Kontrollorganen von normalen Ratten (Abb. 1) läßt sich als Folge der Schilddrüsenexstirpation eine recht ausgeprägte Zunahme der alkalischen Phosphatase in der Ratteniere beobachten (Abb. 2); es werden hiervon alle normalerweise enzymtragenden Bestandteile betroffen. Wird den schilddrüsenlosen Ratten Methylthiouracil verabreicht, so kann man in der Pars recta des Hauptstückes eine deutliche Verminderung der alkalischen Phosphatasenaktivität feststellen (Abb. 3). Thyroxin vermehrt ander-

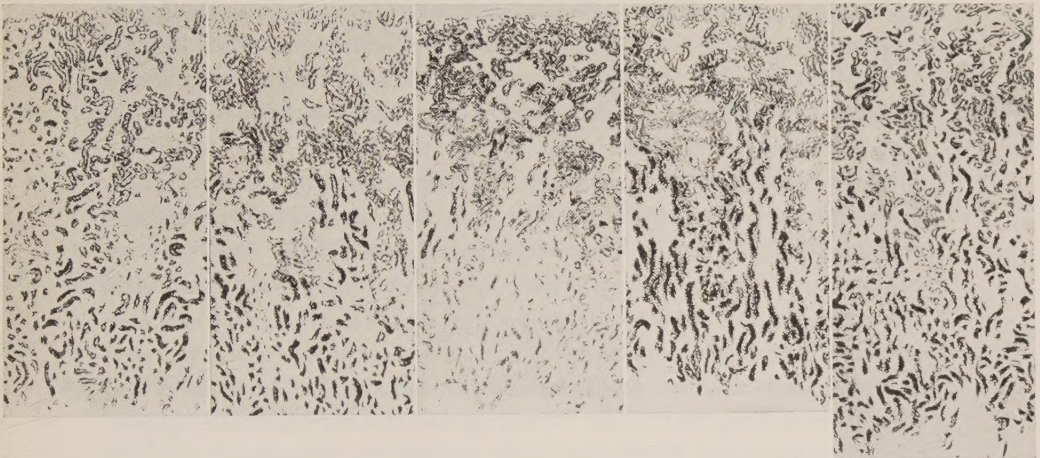
1

2

3

4

5



Darstellung der alkalischen Glycerophosphatase in der Niere. Inkubationsdauer $\frac{1}{4}$ Std., Vergr. 35fach.
Abb. 1. Kontrollratte. – Abb. 2. Thyreidektomierte Ratte. – Abb. 3. Thyreidektomiert, Methylthiouracil-behandelt. – Abb. 4. Thyreidektomiert, Thyroxin-behandelt. – Abb. 5. Thyreidektomiert, mit Methylthiouracil und Thyroxin behandelt.

seits bei schilddrüsenlosen Ratten die alkalische Phosphatase in den Bürstensäumen der Pars recta (Abb. 4). Wird mit dem Thyroxin gleichzeitig Methylthiouracil gegeben, so erleidet das mikrochemische Bild der Niere keine Veränderung (Abb. 5).

Saure Nierenphosphatase.

Es lassen sich bei den zur Untersuchung gelangten Tieren keine bezeichnenden Unterschiede feststellen.

Saure und alkalische Darmphosphatasen.

Sie bieten bei den beobachteten Tieren zu wenig signifikante Aktivitätsunterschiede, als daß auf sie eingegangen werden könnte.

Diskussion.

Die medikamentöse Behandlung schilddrüsenloser Ratten erstreckte sich im vorliegenden Experiment nur über kurze Zeit (zwei resp. vier Tage). In Anbetracht des Umstandes, daß der phosphatasen-alternierende Einfluß von Thiouracil und Thyroxin rasch in Erscheinung tritt, ließ sich dieses Vorgehen rechtfertigen.

Die histochemischen Ergebnisse zeigen als Folge der Thyreoidektomie eine allgemeine Zunahme der alkalischen Leber- und Nierenphosphatase. Diese Zunahme kann nicht durch den Hypo- bzw. Athyreoidismus als solchen eine Erklärung finden; denn Hypothyreoidismus, wie er durch Thiouracilbehandlung (Meier [1952]; Kroon [1949]) oder Hypophysektomie (Mathies, Gaebler und Palm [1949]) herbeigeführt werden kann, bedingt eine Abnahme der alkalischen Nierenphosphatase.

Die mit Methylthiouracil behandelten schilddrüsenlosen Ratten lassen interessante Befunde erkennen: die alkalische Phosphatase wird in der Niere in der Pars recta des Hauptstückes deutlich vermindert, auch in der Leber nimmt deren Aktivität spärlich ab. Die Thyroxinwirkung äußert sich umgekehrt und histotopographisch entsprechend in einer verstärkten Reaktion der alkalischen Nieren- und Leberphosphatase. Bei der Kombinationsbehandlung kommt in den vorliegenden Präparaten die Wirkung des Methylthiouracils gegenüber derjenigen des Thyroxins nicht deutlich zur Geltung.

Die saure Phosphatase zeigt unter Thyroxin eine spärliche Zunahme in der Leber.

Im restlichen Untersuchungsmaterial ist keine wesentliche Veränderung der Phosphatasenaktivität feststellbar.

Die eben zusammengefaßten Befunde führen uns zur einleitend aufgeworfenen Frage, wo Thiouracil seinen Angriffspunkt besitzt. Es wird allgemein anerkannt, daß die Thiourea die Synthese des Thyroxins in der Schilddrüse hemmen. Doch haben in jüngerer Zeit verschiedene Autoren auf Grund ihrer Experimente auf eine – zusätzliche – extrathyreoidale Wirkung der Thiourea geschlossen, sei es anhand des Grundumsatzes (*Abelin* [1947]), der Organgewichte (*May* und Mitarbeiter [1946]), des Sauerstoffverbrauches in verschiedenen Organen (*Borell* und *Holmgren* [1948]), der Oxydasenhemmung (*Tipton* und *Nixon* [1946]) oder des Reid-Hunt-Testes (*Dietrich* und *Beutner* [1944]).

Nach der Auffassung von *Abelin* [1947] würde das Thiouracil auch außerhalb der Schilddrüse eine Wirkung auf das Thyroxin entfalten, indem es das den Körperzellen innewohnende Entgiftungsvermögen des Thyroxins fördern würde.

Unsere Versuche an thyreoidektomierten Ratten zeigen einen deutlichen Einfluß der Methylthiouraciladministration auf die alkalische Phosphatase in Niere und Leber (Abnahme); allerdings äußert sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Thyroxin und Methylthiouracil der eben beschriebene Effekt des letzteren Medikamentes nicht mit Signifikanz.

Immerhin glauben wir uns durch diesen Befund zur Annahme berechtigt, daß der Wirkungsmechanismus der Thiourea nicht schon in der Hemmung der Thyroxinsynthese erschöpft ist, sondern in einem weitergehenden Antagonismus zwischen Schwefel und Jod zu suchen ist. *Gordon* und *Heming* [1944] zeigten unter Anwendung der Gewebeatmung, daß durch das Schilddrüsenhormon das Vermögen der Gewebe, gewisse Metaboliten zu verwerten, geändert wird. Durch einen ähnlichen, aber gegensinnigen Mechanismus würde nach unserer Meinung auch das Thiouracil eine zusätzliche extrathyreoidale Wirkung entfalten.

Zusammenfassung.

Mittels histochemischer Technik wird an schilddrüsenlosen Ratten der Einfluß von Methylthiouracil- und Thyroxingaben auf die Glycerophosphatasen in Leber, Niere und Darm untersucht.

In der Niere tritt als Folge der Thyreoidektomie eine Zunahme der alkalischen Phosphatase auf. Zusätzliche Verabreichung von Thiouracil führt zur Verminderung, Injektion von Thyroxin zur Vermehrung der alkalischen Phosphatase in den Bürstensäumen der

Pars recta. Kombinierte Behandlung mit Thiouracil und Thyroxin bringt das histochemische Bild der allein mit Thyroxin behandelten Ratten hervor. Die saure Phosphatase zeigt keine deutliche Aktivitätsveränderung.

In der Leber wird die Konzentration der alkalischen Phosphatase durch Schilddrüsenentfernung gehoben; durch Methylthiouracil erfolgt Verminderung, durch Thyroxin Zunahme der alkalischen Phosphataseaktivität. Kombinierte Behandlung ist gegenüber der alleinigen mit Thyroxin nicht signifikant unterschiedlich. Die saure Leberphosphatase wird lediglich durch Thyroxin im Sinne einer Zunahme beeinflußt.

Im Darm treten am vorliegenden Untersuchungsmaterial keine signifikanten Aktivitätsveränderungen zutage.

Schlußfolgerung: Nach kritischer Sichtung der Literatur und auf Grund der eigenen Untersuchungsergebnisse glauben wir an einen zusätzlichen extrathyreoidalen Wirkungsmechanismus des Thiouracils, der in einem hemmenden Einfluß auf verschiedene Zellfermente begründet ist.

Summary.

Using the histochemical method the influence of methylthiouracil and thyroxine on alkaline and acid glycerophosphatases was investigated in several organs of thyroidectomized rats. We examined the kidney, the liver and the small intestine. Methylthiouracil definitely decreased the activity of alkaline phosphatase in kidney and liver; thyroxine produced the opposite effects. The activity of acid phosphatase was not much altered. The small intestine showed no changes. In thyroxine treated animals methylthiouracil failed to show significant effects.

Conclusion: On the base of our experiments and the results of other investigators we believe that thiouracil is also acting with an extrathyroidal mechanism and inhibits several tissue enzymes.

Résumé.

L'influence du traitement par le methylthiouracil et la thyroxine sur les glycerophosphatases alcalines et acides de différents organes de rats thyroidectomisés fut examinée à l'aide de la technique histochimique. L'investigation porta sur le foie, les reins et les intestins. On observa en principe sous l'influence de methylthiouracil une chute de l'activité des phosphatases alcalines et acides. La thy-

roxine produit l'effet contraire. L'effet du methylthiouracil n'est pas manifeste dans le traitement combiné.

Conclusion: nos propres résultats et ceux d'autres chercheurs nous permettent d'admettre que le thiouracil exerce aussi une action extrathyroïdale, proprement dit, une action dépressive sur divers ferments cellulaires.

LITERATUR

- Abelin, J.:* Arch. int. Pharmacodyn. 75, [2], 187, 1947. – *Astwood, E. B., J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz:* Endocrinology 32, 210, 1943. – *Bennett, L. L.:* Proc. Soc. exp. Biol. 34, 277, 1936. – *Borell, U. and H. J. Holmgren:* Endocrinology 42, 427, 1948. – *Courrier, R.:* Schweiz. Med. Wschr. 75, 846, 1945. – *Crabtree, M. G. and V. M. Trikojus:* Biochem. J. 40, 465, 1946. – *Dietrich, W. C. and R. Beutner:* Proc. Soc. exp. Biol. 57, 35, 1944. – *Fisher, R. E., J. A. Russell and C. F. Cori:* J. biol. Chem. 115, 627, 1936. – *Franklin, A. L. and J. L. Chaikoff:* J. biol. Chem. 148, 719, 1943. – *Gordon, E. S. and A. E. Heming:* Endocrinology 34, 353, 1944. – *Griesbach, E. W., T. H. Kennedy and H. D. Purves:* Nature 154, 610, 1944. – *Harrington, C. R.:* Bull. Soc. Chim. biol. 28, 24, 1946. – *Kennedy, T. U. and H. D. Purves:* Brit. J. exp. Path. 22, 241, 1941. – *Kochakian, C. D. und M. N. Barlett:* J. biol. Chem. 176, 243, 1948. – *Kochakian, C. D. und C. E. Stettner:* Am. J. Physiol. 155, 262, 1948. – *Kroon, D. B.:* Acta endocrin., Kbh. 2, 227, 1949. – *Larson, R. A., F. R. Keating, W. Peacock and R. W. Rawson:* Endocrinology 36, 149, 1945. – *Leatham, J. H. and R. D. Seeley:* Am. J. Physiol. 149, 561, 1947. – *Leblond, C. P. and H. E. Hoff:* Endocrinology 35, 229, 1944. – *MacKenzie, C. G. and J. B. MacKenzie:* Science 94, 518, 1941; Endocrinology 32, 185, 1943. – *Malkiel, S.:* Endocrinology 38, 58, 1946. – *Martin, G. J.:* Arch. Biochem. 3, 61, 1944. – *Mathies, J. O., O. H. Gaebler and L. Palm:* Endocrinology 45, 480, 1949. – *May, L. G., R. W. Moseley and J. C. Forbes:* Endocrinology 38, 147, 1946. – *Meier, A. L.:* Acta anat. 11, 192, 1950/51; 16, 97, 1952. – *Moog, F.:* Biol. Rev. 21, 41, 1946. – *Moore, D. H., L. Levin and G. A. Smelser:* J. biol. Chem. 157, 723, 1945. – *Peczenik, O.:* Nature 157, 771, 1946. – *Persike, E. C.:* Endocrinology 42, 356, 1948. – *Ponz, F. Rev. esp. Fisiol.* 1, 173, 1945. – *Rawson, R. W., J. F. Tannheimer and W. Peacock:* Endocrinology 34, 245, 1944. – *Reinecke, E. P., J. P. Mixner and C. W. Turner:* Endocrinology 36, 64, 1945. – *Russell, J. A.:* Proc. Soc. exp. Biol. 34, 279, 1936. – *Sarzana, G. e G. Cascio:* Arch. Fisiol. 49, 32, 1949. – *Tipton, S. R. and W. L. Nixon:* Endocrinology 39, 300, 1946. – *Young, F. G.:* Biochem. J. 39, 515, 1945.

Eingegangen 20. Juni 1951.

